

**PCT** WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
 Internationales Büro  
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :</b> <p style="text-align: center; margin-top: 10px;"><b>A61K 31/385</b></p>	<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:</b> <b>WO 99/55331</b>  <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 4. November 1999 (04.11.99)		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none; padding: 5px;"> <b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP99/02776  <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 23. April 1999 (23.04.99)   <b>(30) Prioritätsdaten:</b>            198 18 563.4      25. April 1998 (25.04.98)      DE   <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> SKW TROSTBERG AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Dr.-Albert-Frank-Strasse 32, D-83308 Trostberg (DE).   <b>(72) Erfinder; und</b>  <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> DEAN, Joan [US/US]; 3480 Dry Creek Road, Marietta, GA 30062 (US). SCHUH-BAUER, Hans [DE/DE]; Herzog-Otto-Strasse 18, D-83308 Trostberg (DE). VON SEYERL, Joachim [DE/DE]; Feldstrasse 2 a, D-83370 Seeon (DE). PISCHEL, Ivo [DE/DE]; Am Anger 14 a, D-83342 Tacherting (DE). WEISS, Stefan [DE/DE]; Sonnenleite 8, D-83308 Trostberg (DE).   <b>(74) Anwälte:</b> WEICKMANN, H. usw.; Kopernikusstrasse 9, D-81679 München (DE).         </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none; padding: 5px;"> <b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> CA, CZ, HU, JP, NO, PL, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).   <b>Veröffentlicht</b>  <i>Mit internationalem Recherchenbericht.            Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i> </td> </tr> </table>			<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP99/02776 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 23. April 1999 (23.04.99)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 198 18 563.4      25. April 1998 (25.04.98)      DE  <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> SKW TROSTBERG AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Dr.-Albert-Frank-Strasse 32, D-83308 Trostberg (DE).  <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> DEAN, Joan [US/US]; 3480 Dry Creek Road, Marietta, GA 30062 (US). SCHUH-BAUER, Hans [DE/DE]; Herzog-Otto-Strasse 18, D-83308 Trostberg (DE). VON SEYERL, Joachim [DE/DE]; Feldstrasse 2 a, D-83370 Seeon (DE). PISCHEL, Ivo [DE/DE]; Am Anger 14 a, D-83342 Tacherting (DE). WEISS, Stefan [DE/DE]; Sonnenleite 8, D-83308 Trostberg (DE).  <b>(74) Anwälte:</b> WEICKMANN, H. usw.; Kopernikusstrasse 9, D-81679 München (DE).	<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> CA, CZ, HU, JP, NO, PL, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.            Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP99/02776 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 23. April 1999 (23.04.99)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 198 18 563.4      25. April 1998 (25.04.98)      DE  <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> SKW TROSTBERG AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Dr.-Albert-Frank-Strasse 32, D-83308 Trostberg (DE).  <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> DEAN, Joan [US/US]; 3480 Dry Creek Road, Marietta, GA 30062 (US). SCHUH-BAUER, Hans [DE/DE]; Herzog-Otto-Strasse 18, D-83308 Trostberg (DE). VON SEYERL, Joachim [DE/DE]; Feldstrasse 2 a, D-83370 Seeon (DE). PISCHEL, Ivo [DE/DE]; Am Anger 14 a, D-83342 Tacherting (DE). WEISS, Stefan [DE/DE]; Sonnenleite 8, D-83308 Trostberg (DE).  <b>(74) Anwälte:</b> WEICKMANN, H. usw.; Kopernikusstrasse 9, D-81679 München (DE).	<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> CA, CZ, HU, JP, NO, PL, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.            Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>			
<b>(54) Title:</b> USE OF ALPHA LIPOIC ACID TO REDUCE APPETITE AND/OR BODY WEIGHT  <b>(54) Bezeichnung:</b> VERWENDUNG VON ALPHA-LIPONSÄURE ZUR VERRINGERUNG DES APPETITS UND/ODER ZUR KÖRPERGEWICHTSREDUZIERUNG  <b>(57) Abstract</b>  <p>The invention relates to the use of R-<math>\alpha</math>-lipoic acid and/or S-<math>\alpha</math>-lipoic acid and/or one of its physiologically biocompatible salts to reduce appetite and/or body weight, at a preferred daily dose of between 10 mg and 10 g of the free acid form. Recommended single doses are between 10 mg and 5 g of either <math>\alpha</math>-lipoic acid variant and are administered orally especially to patients with a body mass index (BMI) &gt; 25 kg/m<sup>2</sup>, preferably in the form of a nutritional supplement as part of an antiobesity therapy.</p>				
<b>(57) Zusammenfassung</b>  <p>Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von R-<math>\alpha</math>-Liponsäure oder/und S-<math>\alpha</math>-Liponsäure oder/und einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Verringerung des Appetits oder/und zur Körpergewichtsreduzierung in einer bevorzugten Tagesdosis von 10 mg bis 10 g bezogen auf die freie Säureform. An Einzeldosen werden 10 mg bis 5 g der jeweiligen <math>\alpha</math>-Liponsäure-Variante empfohlen, die insbesondere bei Menschen mit einem Body Mass Index (BMI) &gt; 25 kg/m<sup>2</sup> oral zur Anwendung gelangen. Vorzugsweise erfolgt die Verabreichung in Form eines Nahrungsergänzungsmittels im Rahmen einer Adipositas-Therapie.</p>				

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshjan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

## **Verwendung von Alpha-Liponsäure zur Verringerung des Appetits und/oder zur Körpergewichtsreduzierung**

5

### **Beschreibung**

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von  $\alpha$ -Liponsäure zur Verringerung des Appetits oder/und zur Körpergewichtsreduzierung.

- 10 Die Fettsucht allgemein ist als bedeutender gesundheitlicher Risikofaktor unstreitig. Ein Körperfettanteil, der über die zur Aufrechterhaltung der Gesundheit und des körperlichen Wohlbefindens notwendigen Menge hinausgeht, ist das Kennzeichen von Übergewicht und Fettsucht (Adipositas). Patienten mit einem Body Mass Index über der 85 %-Percentile  
15 werden als klinisch fettsüchtig eingestuft. Als Body Mass Index (BMI) wird allgemein der Quotient aus Körpergewicht zum Quadrat der Körpergröße bezeichnet, der mit Hilfe sog. Nomogramme dargestellt wird. Üblich sind auch Bezeichnungen wie Körpermassenzahl oder Quetilet-Index. Hervorgerufen durch Fehlernährung, ein Überangebot an Nahrungsmitteln  
20 und durch einen Mangel an Bewegung kann Fettleibigkeit vor allem in den hoch industrialisierten Ländern der westlichen Welt als weitverbreitet angesehen werden: etwa 20 bis 40 % der Bevölkerung leiden an Übergewicht.
- 25 Die potentiell lebensverkürzenden Auswirkungen von Fettsucht sind allgemein bekannt: Mit einer erhöhten Kreislaufbelastung und einem gesteigerten Blutdruck sind ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen verbunden sowie das Auftreten von z. B. arteriosklerotischen Gefäßveränderungen, Diabetes mellitus, Arthrosen und Hyperlipidämie. Die  
30 Vorzüge einer wirksamen Behandlung dieser Symptome sind aber keineswegs auf klinische Fälle beschränkt; vielmehr würden auch viele als nicht-fettsüchtig eingestufte Personen von einer gemäßigten Verringerung

- 2 -

des Körpergewicht-Anteils und der damit verbundenen Gewichtsreduktion profitieren.

Die Ursachen von Fettsucht, bei der es sich um pathologische Störungen des physiologischen Energiehaushalts handelt, sind mannigfaltig: körperliche Besonderheiten, Eß- und Bewegungsverhalten, Fettspeicherung, Verhältnis von Energieaufnahme und Energieverbrauch, genetische und psychologische Faktoren usw. Entsprechend vielfältig sind damit auch die Behandlungsmöglichkeiten der Fettsucht, schon weil sich bspw. die Mechanismen der körpereigenen Fettablagerung ebenso einer Beeinflussung von außen entziehen wie genetische Faktoren. Therapeutisch sinnvoll ist eine konsequente und fortgesetzte Beschränkung der Kalorienaufnahme durch entsprechende diätetische Maßnahmen. Allerdings tendieren viele Patienten ungeachtet der möglichen Folgen zu einer Mißachtung der Reduktionsdiät-Vorschriften ("negative Compliance"), und Therapie-Konzepte, die die Änderung der Eßgewohnheiten oder eine psychotherapeutische Behandlung beinhalten, sind in der Regel nur bedingt erfolgreich.

Dieser Umstand führte zur Entwicklung von Appetitzüglern, sog. anorexigenen Mitteln, die das Verlangen nach Nahrung und das Appetitgefühl herabsetzen und somit die Menge an aufgenommener Nahrung reduzieren sollen. Allerdings zeigen viele Anorektika in pharmakologisch wirksamen Dosierungen schädliche Nebenwirkungen, sie verlieren bei Anwendungen über einen längeren Zeitraum partiell ihre Wirksamkeit oder sie bergen ein erhebliches Suchtpotential. So wird bspw. Coffein (1,3,7-Trimethylxanthin) mit gesteigerter Nervosität und Reizbarkeit in Zusammenhang gebracht, die Anwendung von *Fluoxetin* (Prozac®, N-Methyl-3-phenyl-3-(4-trifluormethylphenoxy)propylamin) kann zu Schlafbeschwerden, Angstgefühlen und Nervenleiden führen, und bei der Einnahme von *Fenfluramin* (Pondimin®, N-Ethyl- $\alpha$ -methyl-3-(trifluormethyl)-phenethylamin) wurden Schwindelgefühle oder Diarrhöe beobachtet. In

- 3 -

einigen Fällen kam es bei geringen Dosen von *Fenfluramin* zur Herabsetzung des Reaktionsvermögens, während die Aufnahme hoher Mengen zentralerregende Effekte hervorrief. Auch von einigen rezeptpflichtigen Arzneimitteln und Stimulantien (z. B. Ephedrine) wurden anorexigene Wirkungen beobachtet. Bei *Erythromycin* (Pediazole® bzw. Ilosone®, einem z. B. aus Kulturen von *Streptomyces erythreus* gewonnenen Tridecanolid) betraf dies allerdings nur einen verschwindend kleinen (< 3 %) Teil der Versuchspersonen, und als wahrscheinliche Nebenwirkungen einer derartigen Anwendung wurden Verdauungsbeschwerden, Übelkeit, Brechreiz, Unterleibsschmerzen und Diarrhöe registriert. Die längere Einnahme von *Aminorex* (Menocil®, 2-Amino-5-phenyloxazolin), einer mittlerweile nicht mehr im Handel befindlichen Substanz, führte zur besonders schweren Nebenwirkung einer pulmonalen Hypertonie, mit vereinzelt sogar tödlichem Ausgang.

15

Wünschenswert ist somit eine milde medikamentöse Behandlung der Fettsucht mit Therapeutika, die wirksam sind, aber keine oder nur vernachlässigbare Nebenwirkungen entfalten.

20

Für die vorliegende Erfindung bestand deshalb die Aufgabe, ein neues Anorektikum bereitzustellen. Dabei sollte ein Anorektikum natürlichen Ursprungs mit möglichst breitem Indikationsprofil zur Anwendung gelangen, das keine der schädlichen Nebenwirkungen zeigt, wie sie von den bislang zum Einsatz kommenden aktiven Wirkstoffen bekannt sind.

25

Gelöst wurde diese Aufgabe durch die Verwendung eines Wirkstoffs ausgewählt aus R- $\alpha$ -Liponsäure, S- $\alpha$ -Liponsäure, racemischer  $\alpha$ -Liponsäure oder Gemischen oder physiologisch unbedenklichen Salzen davon zur Herstellung eines Mittels für die Verringerung des Appetits oder/und für die Körpergewichtsreduzierung.

30

- 4 -

$\alpha$ -Liponsäure (Thioctsäure, 1,2-Dithiolan-3-pentansäure) ist ein in der Form des R-Enantiomeren in geringen Konzentrationen in pflanzlichen oder tierischen Zellen vorkommender Naturstoff. Die ursprünglich als Wuchsfaktor entdeckte  $\alpha$ -Liponsäure wirkt physiologisch in hydrophilen und lipophilen Medien als Coenzym der oxidativen Decarboxylierung von  $\alpha$ -Ketocarbonsäuren (z. B. Pyruvaten) und als Antioxidans. Außerdem dient es der Regenerierung von Vitamin C, Vitamin E, Glutathion und Coenzym Q10.

$\alpha$ -Liponsäure ist somit kein Pharmakon im üblichen Sinn, sondern stellt ein natürlich vorkommendes Substrat des Primärstoffwechsels dar.

Racemische  $\alpha$ -Liponsäure ist zur Behandlung von Lebererkrankungen und Neuropathien (z. B. diabetische Polyneuropathie) zugelassen; ihr Einsatz als effektiver Inhibitor der Replikation von HIV-1-Viren wurde diskutiert (vgl. Klin. Wochenschr. 1991, 69 (15), 722-724). Das Racemat von  $\alpha$ -Liponsäure weist aber auch zytoprotektive, antiphlogistische und antinociceptive (analgetische) Eigenschaften auf, wobei sich herausgestellt hat, daß bei den reinen optischen Isomeren der  $\alpha$ -Liponsäure (R- $\alpha$ -Liponsäure bzw. S- $\alpha$ -Liponsäure) im Gegensatz zum Racemat das R-Enantiomer ein überwiegend antiphlogistisches und das S-Enantiomer ein überwiegend antinociceptives Wirkungsprofil zeigen (vgl. EP 812 590 A2).

Überraschenderweise hat sich herausgestellt, daß racemische oder enantiomerenreine  $\alpha$ -Liponsäure und deren Salze bei der praktischen Verwendung am Menschen in physiologisch wirksamen Dosierungen ausgeprägte anorexigene Eigenschaften aufweisen. Die oben beschriebenen Nachteile und Nebenwirkungen, die bei der Verabreichung anderer appetitzügelnder Wirkstoffe auftreten, werden dagegen nicht beobachtet.

Die vorliegende Erfindung beschreibt daher eine einfache, therapeutisch wirksame und praxisgerechte Methode zur Verringerung des Hungergefühls

- 5 -

und des Appetits und damit zur Reduktion der Kalorienaufnahme. Die erfindungsgemäße Verwendung ist somit geeignet, bei übergewichtigen, aber auch bei normalgewichtigen Menschen eine signifikante Gewichtsreduzierung herbeizuführen. Dabei bedarf es zur Realisierung  
5 dieses Ziels keinerlei zusätzlicher therapeutischer oder diätetischer Maßnahmen; nichtsdestoweniger ist die vorliegende Verwendung problemlos und unbedenklich auch neben anderen Behandlungsformen, wie z. B. körperlicher Betätigung, Formula-Diäten, psychotherapeutischem Verhaltenstraining, etc. anwendbar. Diese Vorteile waren nicht in ihrer  
10 Ausprägung und vor allem nicht in ihrer Summe vorhersehbar.

Wie beschrieben kann die  $\alpha$ -Liponsäure gemäß Erfindung als optisch reine R- $\alpha$ -Liponsäure, als optisch reine S- $\alpha$ -Liponsäure, als racemische  $\alpha$ -Liponsäure oder aber in Form eines physiologisch unbedenklichen Salzes  
15 einer dieser optisch reinen Verbindungen oder des Racemats verwendet werden. Dabei haben sich Tagesdosen als besonders wirkungsvoll erwiesen, die zwischen 10 mg und 10,0 g liegen, wobei sich diese Angabe auf die freie Säureform bezieht. Um meßbare und vor allem nachhaltige Erfolge zu erzielen, ist ein Verwendungszeitraum von mindestens zwei Wochen zu  
20 bevorzugen. Eine zeitliche Obergrenze der erfindungsgemäßen Verwendung ist bei geeigneter Dosierung nicht zu beachten.

Von den beanspruchten Salzen haben sich Salze der racemischen  $\alpha$ -Liponsäure oder Salze der optisch reinen Isomeren mit Metallen der I. und  
25 II. Hauptgruppe des Periodensystems der Elemente und Elementen der III. bis VI. Hauptgruppe des Periodensystems der Elemente (z. B. Selen) als besonders geeignet erwiesen. Als Salzbildner für die beanspruchten Salze von racemischer oder optisch reiner  $\alpha$ -Liponsäure sind weiterhin besonders  
geeignet die Hydroxide von Alkali- und Erdalkalimetallen, Ammonium-  
30 hydroxid, Amine der allgemeinen Formel  $NR_1R_2R_3$ , worin die Reste  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $C_{1-4}$ -Alkyl oder  $C_{1-4}$ -Oxyalkyl bedeuten, wie Monoethanolamin, Diethanolamin, 1-Amino-propanol oder

- 6 -

Trometamol (2-Amino-2-(hydroxymethyl)-1,3-propandiol), Alkylendiamine mit einer Alkylenkette von 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie Hexamethylen-diamin, cyclische Amine mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie Piperidin, Piperazin, Pyrrolidin oder Morpholin, basische Aminosäuren wie Lysin oder  
5 Arginin, Aminocarbonsäure-Derivate, wie z. B. Kreatin, Carnitin, Ornithin, Cholin oder Taurin. Aber auch für Salze ausgewählter Metalle der Übergangsreihe, wie z. B. Zink, sowie für komplexe Oxokationen oder organische Kationen dieser Übergangsmetalle und der genannten bevorzugten Elemente ist die erfindungsgemäße Verwendung denkbar.  
10 Beispiele für solche organische Kationen sind Ammoniumderivate von offenkettigen oder cyclischen Aminen. Aber auch andere Basen oder Kationen, die in der Salzform physiologisch verträglich sind, können zur Bildung geeigneter  $\alpha$ -Liponsäure-Salze herangezogen werden.

15 Die Herstellung von racemischer  $\alpha$ -Liponsäure, von optisch reiner R- oder S- $\alpha$ -Liponsäure sowie der genannten Salze erfolgt auf bekannte oder analoge Weise.

Die beanspruchte Verabreichung der  $\alpha$ -Liponsäure-Varianten erfolgt in den  
20 bevorzugten Einzeldosen zwischen 10 mg und 5 g, wobei Dosen zwischen 50 mg und 2 g besonders geeignet sind. Im Hinblick auf die Tagesdosis hat sich für bestimmte Anwendungsfälle die Verabreichung von 0,5 bis 6 g als besonders geeignet erwiesen. Dabei ist es für den Erfolg der erfindungsgemäßen Verwendung vollkommen unerheblich, ob die reinen  $\alpha$ -  
25 Liponsäure-Enantiomeren, das racemische Gemisch oder eines der beschriebenen Salze verabreicht werden. Auch ist es möglich, alle diese Varianten in einem beliebigen Gemisch zu applizieren.

Bei der therapeutischen erfindungsgemäßen Verwendung hat sich beim  
30 Menschen als vorteilhaftes Kriterium für einen deutlichen Effekt der Body Mass Index (BMI) erwiesen, der vorzugsweise  $> 25 \text{ kg/m}^2$  sein sollte.



- 7 -

Gemäß einer bevorzugten Verwendungsvariante soll die Verabreichung der erfindungswesentlichen Liponsäure-Varianten oral erfolgen (bspw. in Form von Tabletten). Dabei haben sich Zubereitungen in Form von Nahrungsergänzungsmitteln oder Zusätze zu sog. Dietary Supplements als  
5 besonders geeignet erwiesen, da dadurch die Compliance positiv beeinflusst wird. Auf bestimmte Darreichungsformen ist die vorliegende Verwendung nicht beschränkt, weshalb beliebige Abmischungen und Kombinationen bspw. mit Aromastoffen, aber auch anderen kompatiblen Wirkstoffen möglich sind.

10

Zur Herstellung einer beispielhaften geeigneten galenischen Formulierung vermischt man homogen racemische oder enantiomerenreine R- oder S- $\alpha$ -Liponsäure oder ein physiologisch aktives  $\alpha$ -Liponsäure-Salz mit 3 Massenäquivalenten mikrokristalliner Carboxymethylcellulose, gibt  
15 anschließend übliche Hilfsstoffe wie z. B. Magnesiumstearat, Sorbit, Maltodextrin oder/und hochdisperses Kieselgel hinzu und verarbeitet die entstandene Mischung schließlich zu Tabletten zu je 800 mg. Der Äquivalent-Gehalt an  $\alpha$ -Liponsäure je Tablette sollte 100 mg betragen.

20 Aufgrund seiner ausgeprägten Vorteile, die vor allem im Fehlen gesundheitlich bedenklicher oder gar das Wohlbefinden beeinträchtigender Nebenwirkungen zu sehen sind, ist die erfindungsgemäße Verwendung der  $\alpha$ -Liponsäure vorzugsweise als Adipositas-Therapie geeignet, die auch über einen längeren Zeitraum ohne Probleme durchgeführt werden kann.

25

Die nachfolgenden Beispiele in Form von Ergebnissen einer Studie belegen auf eindrucksvolle Weise die Auswirkungen einer signifikanten Reduktion der täglichen Energieaufnahme durch  $\alpha$ -Liponsäure auf das Körpergewicht des Menschen.

Beispiele

Teilnehmer an der Studie waren 9 männliche und 11 weibliche Probanden im Alter zwischen 33 und 63 Jahren. 7 Teilnehmer (3m, 4w) hatten einen  
5 Body Mass Index (BMI) unter  $25 \text{ kg/m}^2$ . 13 Teilnehmer (6m, 7w) wiesen einen BMI von über  $25 \text{ kg/m}^2$  auf und waren damit einer Adipositas ersten, zweiten oder dritten Grades zuzuordnen.

10 Für jeden Probanden wurden in einer initialen Startwoche ("nullte Woche") anhand der normalen Eßgewohnheiten individuelle Tageskostpläne erstellt, die dann in den folgenden acht Testwochen vorgegeben wurden. Während der Studienphase wurden dann die aufgenommenen Nahrungsmengen und jede Abweichung von den Tageskostplänen in persönlichen Ernährungstagebüchern explizit vermerkt. Die Nährstoffberechnungen erfolgten anhand  
15 der Herstellerangaben auf den Lebensmittelverpackungen. Einmal je Woche erfolgte eine externe Kontrolle durch Wiegen auf einer geeichten Waage (Genauigkeit der Wägung  $\pm 0,5 \text{ kg}$ , Durchschnittswerte in Tabelle 2 auf  $0,5 \text{ kg}$  gerundet).

20 Die Probanden wurden in eine therapeutische Gruppe (TG) und eine Kontrollgruppe (KG) zu je 10 Personen aufgeteilt. Die therapeutische Gruppe (TG) erhielt zwei Stunden vor jeder Mahlzeit racemische  $\alpha$ -Liponsäure durch orale Verabreichung in Tablettenform mit einer Einzeldosis zwischen  $10 \text{ mg}$  und  $5 \text{ g}$ , vorzugsweise zwischen  $50 \text{ mg}$  und  $2 \text{ g}$ . Die damit erreichten  
25 Wirkspiegel sollten dann vorzugsweise im Bereich zwischen  $20$  und  $80 \text{ mg}$  je  $\text{kg}$  Körpergewicht liegen. Die Gesamt-Tagesdosis an  $\alpha$ -Liponsäure sollte vorzugsweise  $0,5$  bis  $6 \text{ g}$  betragen. Die Kontrollgruppe (KG) erhielt zwei Stunden vor jeder Mahlzeit ein oral appliziertes Placebo in Tablettenform.

30 Von den zwanzig Probanden absolvierten 18 (8m, 10w; 6 Teilnehmer mit initialem BMI  $< 25 \text{ kg/m}^2$ , 12 mit initialem BMI  $> 25 \text{ kg/m}^2$ ) die Studie bis zum Abschluß der achten Testwoche; jeweils 9 davon gehörten zur

therapeutischen Gruppe (TG) bzw. zur Kontrollgruppe (KG). Gründe für eine vorzeitige Beendigung der Teilnahme waren äußere Umstände, die eine Ernährung nach einem vorgegebenen Tageskostplan nicht mehr zuließen.

5     Ergebnisse der Verwendungsstudie:

Die Gewichtsveränderung während der Startwoche der Studie (Aufstellen der Tageskostpläne) war bei allen Probanden vernachlässigbar gering (< 0,5 kg); dies entsprach auch der Vorgabe, das Gewicht jedes Teilnehmers in  
10     diesem Zeitraum möglichst konstant zu halten. Mit Beginn der ersten Testwoche ergab sich sofort ein signifikanter Unterschied zwischen therapeutischer Gruppe (TG) und Kontrollgruppe (KG), sowohl was die aufgenommene Nahrungsmenge als auch den erzielten Gewichtsverlust innerhalb der beiden Gruppen betraf.

15

Während in der therapeutischen Gruppe die Verabreichung von  $\alpha$ -Liponsäure (durchschnittliche Tagesdosis: 750 mg, in drei Einzeldosen zu je 250 mg verabreicht) zu einer Verringerung der durchschnittlichen täglichen Nahrungsmittel-Aufnahmemenge (Tabelle 1, Abbildung 1) und zu einer  
20     Verringerung des durchschnittlichen Körpergewichts (Tabelle 2, Abbildung 2) führte, konnten in der Placebo-Gruppe über bloße statistische Schwankungen hinaus keine signifikanten Abweichungen festgestellt werden. Die beiden Trends bezüglich Nahrungsmittel-Aufnahme und Gewichtsreduktion in der therapeutischen Gruppe verfestigten sich im  
25     Verlauf der acht Studienwochen. Hinsichtlich der Reduktion der aufgenommenen Kalorienmenge war bei den mit  $\alpha$ -Liponsäure behandelten Probanden bereits nach etwa 2 bis 3 Wochen ein maximaler Effekt feststellbar. In der Kontrollgruppe konnte dagegen keine Reduktion der Kalorienaufnahme beobachtet werden. Bezüglich der Körperfettreduktion  
30     konnte in der therapeutischen Gruppe eine mehr oder minder stetige Gewichtsabnahme verzeichnet werden. Bei übergewichtigen Probanden mit BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> war die durchschnittliche Gewichtsabnahme dabei

- 10 -

signifikant höher (3,0 kg) als in der Gruppe der normalgewichtigen Testpersonen mit BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> (1,5 kg).

- 5 Durch Verabreichung einer galenischen Formulierung von racemischer oder enantiomerenreiner R- oder S- $\alpha$ -Liponsäure oder eines physiologisch aktiven  $\alpha$ -Liponsäure-Salzes ergab sich - bei vergleichbaren Effekten bezüglich Appetitzügelung und Gewichtsreduktion - eine signifikante Erniedrigung der notwendigen Tagesdosis auf 3 x 200 mg = 600 mg.
- 10 Bei keiner der Testpersonen aus der therapeutischen Gruppe oder aus der Kontrollgruppe wurden Komplikationen festgestellt, die sich aus der Einnahme von Tabletten mit dem Supplement  $\alpha$ -Liponsäure, einem ihrer Salze oder dem Placebo ergaben.
- 15 Die Zahlen belegen sehr deutlich den positiven Einfluß der regelmäßigen Einnahme einer therapeutisch verträglichen Dosis von racemischer oder optisch reiner  $\alpha$ -Liponsäure auf Eßverhalten und Körpergewicht von normal- bzw. übergewichtigen Personen im Sinne einer Appetitzügelung und einer Körperfettreduzierung, ohne daß dabei negative Nebenwirkungen auf das
- 20 körperliche oder/und geistige Wohlbefinden auftreten.

Tabelle 1

Nahrungsmittel-Aufnahme für alle Probandengruppen

durchschnittl. Kalorienaufnahme je Mahlzeit in nter Woche	0 [kcal]	1 [kcal]	2 [kcal]	3 [kcal]	4 [kcal]	5 [kcal]	6 [kcal]	7 [kcal]	8 [kcal]
therapeutische Gruppe mit BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	< 25	790	746	738	726	733	730	721	729
	> 25	884	832	809	821	804	818	809	807
Kontrollgruppe mit BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	< 25	799	790	802	812	807	801	808	805
	> 25	880	885	873	869	877	891	885	889

durchschnittliche Tagesdosis je Proband: 750 mg  $\alpha$ -Liponsäure-Racemat (therapeutische Gruppe) bzw. Placebo (Kontrollgruppe), in Einzeldosen von 3 x 250 mg verabreicht

Tabelle 2

Gewichtsverlauf für alle Probandengruppen

durchschnittl. Gewicht nach nter Woche	vorher [kg]	0 [kg]	1 [kg]	2 [kg]	3 [kg]	4 [kg]	5 [kg]	6 [kg]	7 [kg]	8 [kg]
therapeutische Gruppe mit BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	< 25	71,5	71,5	71,5	71,0	71,0	70,5	70,5	70,0	70,0
	> 25	79,5	79,5	79,0	78,5	78,0	77,5	77,5	77,0	76,5
Kontrollgruppe mit BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	< 25	72,0	72,0	72,0	72,0	72,5	72,5	72,0	72,0	72,0
	> 25	79,5	79,5	79,0	79,0	79,0	79,0	79,0	79,5	79,0

durchschnittliche Tagesdosis je Proband: 750 mg  $\alpha$ -Liponsäure-Racemat (therapeutische Gruppe) bzw. Placebo (Kontrollgruppe), in Einzeldosen von 3 x 250 mg verabreicht

### Ansprüche

1. Verwendung eines Wirkstoffs ausgewählt aus R- $\alpha$ -Liponsäure, S- $\alpha$ -  
5 Liponsäure, racemischer  $\alpha$ -Liponsäure oder Gemischen oder  
physiologisch unbedenklichen Salzen davon zur Herstellung eines  
Mittels für die Verringerung des Appetits oder/und für die  
Körpergewichtsreduzierung.
- 10 2. Verwendung nach Anspruch 1,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
daß der Wirkstoff in einer Tagesdosis von 10 mg bis 10 g bezogen  
auf die freie Säureform von  $\alpha$ -Liponsäure verabreicht wird.
- 15 3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
daß die Verabreichung über einen Zeitraum von mindestens 2  
Wochen erfolgt.
- 20 4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
daß der Wirkstoff in Form von Liponsäuresalzen mit Metallen der I.  
und II. Hauptgruppe des Periodensystems der Elemente und/oder  
Elementen der III. bis VI. Hauptgruppe des Periodensystems der  
25 Elemente eingesetzt wird.
5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
daß als Salzbildner Hydroxide von Alkali- und Erdalkalimetallen,  
30 Ammoniumhydroxid, Amine der allgemeinen Formel  $\text{NR}_1\text{R}_2\text{R}_3$ , worin  
 $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  und  $\text{R}_3$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl oder  
 $\text{C}_{1-4}$ -Oxyalkyl bedeuten,  $\text{C}_{2-8}$ -Alkylendiamine, cyclische  $\text{C}_{4-6}$ -Amine,

- 14 -

basische Aminosäuren und Aminocarbonsäure-Derivate eingesetzt werden.

6. Verwendung nach Anspruch 5,  
5 **dadurch gekennzeichnet,**  
daß als Amine Monoethanolamin, Diethanolamin, 1-Aminopropanol  
oder 2-Amino-2-(hydrocymethyl)-1,3-propandiol, als Alkylendiamine  
Hexamethylendiamin, als cyclische Amine Piperidin, Piperazin,  
Pyrrolidin und Morpholin, als basische Aminosäure Lysin und Arginin  
10 sowie als Aminocarbonsäure-Derivate Kreatin, Carnitin, Ornithin,  
Cholin und Taurin eingesetzt werden.
7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
15 daß Einzeldosen zwischen 10 mg und 5 g, besonders bevorzugt  
zwischen 50 mg und 2 g, verabreicht werden.
8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
20 daß die Verabreichung an Menschen mit einem Body Mass Index  
(BMI) > 25 kg/m<sup>2</sup> erfolgt.
9. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 8,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
25 daß die Verabreichung oral erfolgt.
10. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 9,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
30 daß die Verabreichung in Form eines Nahrungsergänzungsmittels oder  
Nahrungsergänzungsmittel-Zusatzes erfolgt.



- 15 -

11. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 in Form einer Adipositas-Therapie.
12. Verfahren zur Verringerung des Appetits und/oder zur  
5 Körpergewichtsreduzierung,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß man einen Wirkstoff ausgewählt aus R- $\alpha$ -Liponsäure, S- $\alpha$ -  
Liponsäure, racemischer  $\alpha$ -Liponsäure oder Gemischen oder  
physiologisch unbedenklichen Salzen davon in einer für eine  
10 anorexigene Wirkung ausreichenden Menge verabreicht.

Abbildung 1  
Nahrungsmittelaufnahme für alle Probandengruppen

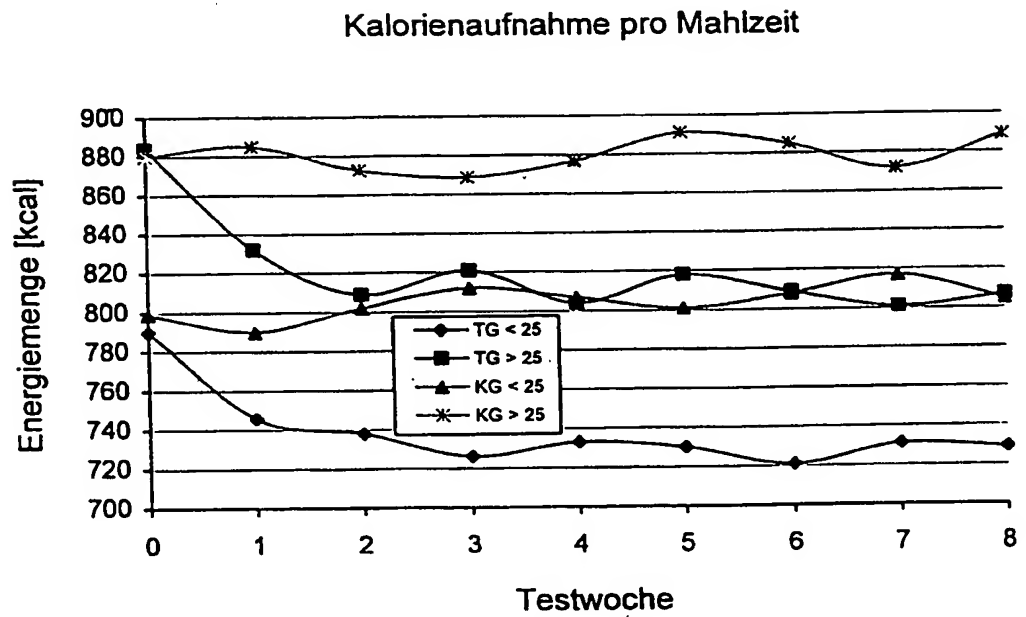
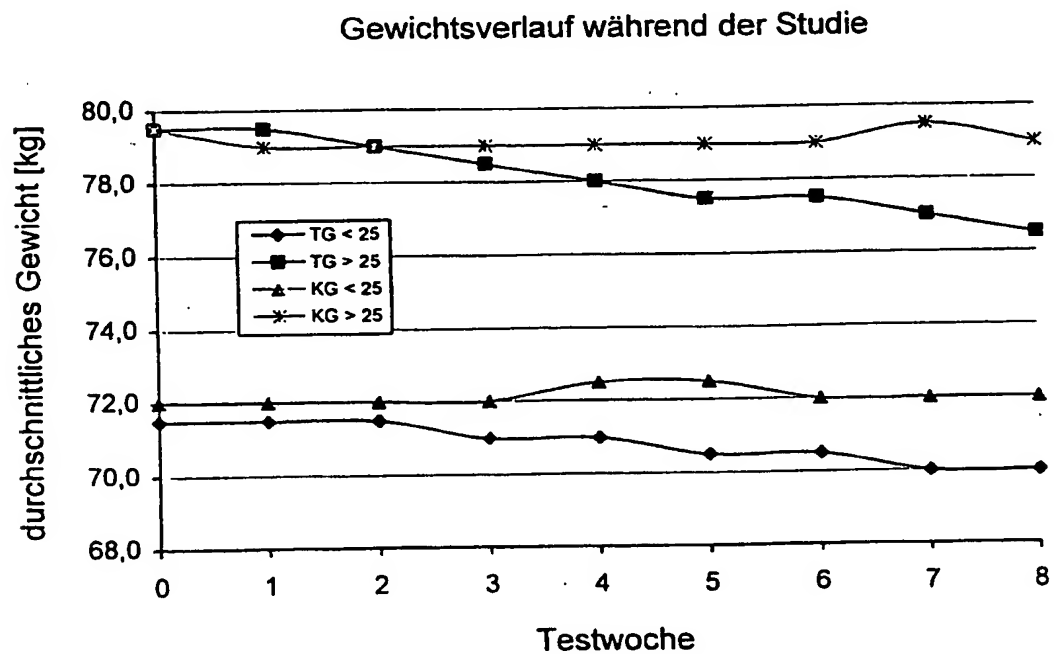


Abbildung 2  
Gewichtsverlauf für alle Probandengruppen



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/02776

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61K31/385

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LOMBARDI D: "Action of thiocetic acid and reserpine on weight increase in the chick." BOLL SOC ITAL BIOL SPER, (1962 JUL 15) 38 610-1., XP002113905 the whole document	1-13
X	FR 4 630 M (C.E.R.E.T.) 2 January 1967 (1967-01-02) page 1, column 1 - page 2, column 2	1-13
X	FR 4 512 M (C.E.R.E.T.) 21 November 1966 (1966-11-21) page 1, column 1 - page 2, column 2 --- -/--	1-13



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 September 1999

Date of mailing of the international search report

16/09/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

A. Jakobs

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/02776

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>RETT, K. (1) ET AL: "Effect of acute infusion of thioctic acid on oxidative and non-oxidative metabolism in obese subjects with NIDDM."</p> <p>DIABETOLOGIA, (1995) VOL. 38, NO. SUPPL. 1, PP. A41. MEETING INFO.: 31ST ANNUAL MEETING OF THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES STOCKHOLM, SWEDEN SEPTEMBER 12-16, 1995 , XP002113906 abstract</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-13
X	<p>HENRIKSEN, ERIK J. ET AL: "Stimulation by alpha.-lipoic acid of glucose transport activity in skeletal muscle of lean and obese Zucker rats"</p> <p>LIFE SCI. (1997), 61(8), 805-812 , XP002113907 abstract</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-13
X	<p>RETT K. ET AL: "'Lipoic acid acutely ameliorates insulin sensitivity in obese subjects with type 2 diabetes!."</p> <p>ALPHA-LIPONSAURE (THIOCTSAURE) STEIGERT DIE INSULINEMPFINDLICHKEIT UBERGEWICHTIGER PATIENTEN MIT TYP-II-DIABETES."</p> <p>DIABETES UND STOFFWECHSEL, (1996) 5/3 SUPPL. (59-63). , XP002113908 abstract page 60, column 1</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-13
X	<p>HENRIKSEN, ERIK J.: "Lipoate effects in an animal model of insulin resistance: the obese Zucker rat"</p> <p>ANTIOXID. HEALTH DIS. (1997), 6(LIPOIC ACID IN HEALTH AND DISEASE), 283-294 , XP002113909 abstract page 288, paragraph 2 - page 289, paragraph 1</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-13

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/02776

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 4630	M	NONE	
FR 4512	M	NONE	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02776

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 A61K31/385

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	LOMBARDI D: "Action of thiocctic acid and reserpine on weight increase in the chick." BOLL SOC ITAL BIOL SPER, (1962 JUL 15) 38 610-1., XP002113905 das ganze Dokument	1-13
X	FR 4 630 M (C.E.R.E.T.) 2. Januar 1967 (1967-01-02) Seite 1, Spalte 1 - Seite 2, Spalte 2	1-13
X	FR 4 512 M (C.E.R.E.T.) 21. November 1966 (1966-11-21) Seite 1, Spalte 1 - Seite 2, Spalte 2	1-13
	--- -/--	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

1. September 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

16/09/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

A. Jakobs

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie <sup>2</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>RETT, K. (1) ET AL: "Effect of acute infusion of thioctic acid on oxidative and non-oxidative metabolism in obese subjects with NIDDM."</p> <p>DIABETOLOGIA, (1995) VOL. 38, NO. SUPPL. 1, PP. A41. MEETING INFO.: 31ST ANNUAL MEETING OF THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES STOCKHOLM, SWEDEN SEPTEMBER 12-16, 1995 , XP002113906</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>---</p>	1-13
X	<p>HENRIKSEN, ERIK J. ET AL: "Stimulation by alpha.-lipoic acid of glucose transport activity in skeletal muscle of lean and obese Zucker rats"</p> <p>LIFE SCI. (1997), 61(8), 805-812 , XP002113907</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>---</p>	1-13
X	<p>RETT K. ET AL: "'Lipoic acid acutely ameliorates insulin sensitivity in obese subjects with type 2 diabetes!."</p> <p>ALPHA-LIPONSAURE (THIOCTSAURE) STEIGERT DIE INSULINEMPFLINDLICHKEIT UBERGEWICHTIGER PATIENTEN MIT TYP-II-DIABETES."</p> <p>DIABETES UND STOFFWECHSEL, (1996) 5/3 SUPPL. (59-63). , XP002113908</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Seite 60, Spalte 1</p> <p>---</p>	1-13
X	<p>HENRIKSEN, ERIK J.: "Lipoate effects in an animal model of insulin resistance: the obese Zucker rat"</p> <p>ANTIOXID. HEALTH DIS. (1997), 6(LIPOIC ACID IN HEALTH AND DISEASE), 283-294 , XP002113909</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Seite 288, Absatz 2 - Seite 289, Absatz 1</p> <p>-----</p>	1-13

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02776

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
FR 4630	M	KEINE	
FR 4512	M	KEINE	